

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



ASPECTOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS DE LA ENFERMEDAD CELÍACA DEL ADULTO

TESIS DOCTORAL

MIRELLA JIMÉNEZ GÓMEZ

Madrid, 2016



El trabajo titulado “Aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de la enfermedad celíaca del adulto” recogido en la presente memoria ha sido realizado por MIRELLA JIMÉNEZ GÓMEZ, bajo la dirección del Dr. Javier Pérez Gisbert, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y de la Dra. María Chaparro Sánchez, médico adjunto del Servicio de Digestivo del Hospital Universitario de La Princesa.

Opta al grado de Doctor
MIRELLA JIMÉNEZ GÓMEZ

VºBº El Director
Fdo: Dr. Javier Pérez Gisbert

VºBº La Directora
Fdo: María Chaparro Sánchez

A mis cuatro puntos cardinales. Mi norte.

AGRADECIMIENTOS

A Javier P. Gisbert, mi director de tesis, por brindarme la oportunidad de poder trabajar a su lado. Ha sido todo un aprendizaje y un privilegio.

A María Chaparro, mi directora de tesis, por su capacidad de transmitirme su optimismo, su ilusión y sus ganas de trabajar.

A todos mis compañeros del servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de La Princesa, por sus enseñanzas y su amistad.

A mi madre, mi motor. Por tu lucha constante, por tu fuerza, por no dejarme caer nunca. Este trabajo es de las dos.

A Mónica, mi hermana, mi compañera en todas las batallas. Por tu confianza ciega en mi.

A mis abuelos, ejemplo claro de que con esfuerzo y sacrificio todo es posible. Por su bondad y su amor.

A Miquel, por tu optimismo, por creer siempre en mí. Per sempre més.

RESUMEN

La enfermedad celíaca (EC) es una forma de enteropatía debida a una intolerancia permanente a las proteínas del gluten del trigo, del centeno, de la cebada y del triticale (híbrido del trigo y del centeno).

En el adulto se caracteriza por presentar una mayor heterogeneidad en cuanto a su expresividad clínica, serológica e histológica, lo que implica una mayor complejidad y un mayor retraso en el proceso diagnóstico.

Nuestro objetivo fue evaluar las características histológicas, serológicas y clínicas de la EC del adulto. Con este fin se incluyeron 200 pacientes diagnosticados de EC durante la edad adulta.

Todos nuestros pacientes mostraron lesiones histológicas compatibles con EC al diagnóstico, la mayoría de ellos con distintos grados atrofia vellositaria, sin embargo, hasta el 13% de los pacientes mostró lesiones histológicas tipo Marsh I al diagnóstico.

Entre un 60-70% de los pacientes mostró una serología positiva al diagnóstico. Sin embargo, en el grupo de pacientes seronegativos también se estableció el diagnóstico de la enfermedad ya que se observaron lesiones histológicas compatibles.

Aunque el principal síntoma al diagnóstico fue la diarrea (56%), se observó un importante porcentaje de síntomas digestivos atípicos (37% pérdida de peso, 35% distensión y flatulencia, 30% dolor abdominal), manifestaciones extraintestinales (20% osteopenia/osteoporosis) y comorbilidades asociadas (15% enfermedad tiroidea autoinmune). Un 4% de los pacientes estaban asintomáticos al diagnóstico.

No se encontraron diferencias en cuanto a la presencia de síntomas al diagnóstico entre los pacientes con atrofia vellositaria y aquéllos que no la presentaban

A la luz de nuestros resultados podemos concluir que la EC del adulto cursa con un espectro de manifestaciones clínicas muy variables, que las lesiones histológicas sin atrofia son un hallazgo frecuente, que no existe una correlación entre las lesiones histológicas y los síntomas al diagnóstico y que una serología negativa no excluye el diagnóstico de la enfermedad.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AATGT: anticuerpos antitransglutaminasa

AAG: anticuerpos antigliadina

CBP: cirrosis biliar primaria

CEP: colangitis esclerosante primaria

DSG: dieta sin gluten

EC: enfermedad celíaca

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	16
II. OBJETIVOS	23
III. MÉTODOS	25
IV. RESULTADOS	32
V. DISCUSIÓN	46
VI. CONCLUSIONES	62
VII. BIBLIOGRAFÍA	64

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Síntomas al diagnóstico

Tabla 2. Manifestaciones extraintestinales

Tabla 3. Alteraciones analíticas

Tabla 4. Correlación entre los síntomas y las lesiones histológicas al diagnóstico

Tabla 5. Correlación entre los títulos de AATGT y la presencia de atrofia intestinal

Tabla 6: Correlación entre los títulos de AAG y la presencia de atrofia intestinal

Tabla 7: Correlación entre los títulos de AATGT y AAG al diagnóstico

Tabla 8: Correlación entre la negativización de los títulos de AATGT y el cumplimiento terapéutico de la DSG al año

Tabla 9: Correlación entre la negativización de los títulos de AATGT y la respuesta histológica al año de DSG

Figura 1. Histología al diagnóstico según la clasificación de Marsh

Figura 2: Evolución de los parámetros analíticos al año de DSG

Figura 3. Normalización de los parámetros analíticos al año de DSG

Figura 4. Evolución de las cifras de AAG y AATG al año de DSG

Figura 5. Porcentaje de pacientes con negativización de las cifras de AAG y AATG al año de DSG

Figura 6. Correlación entre la negativización de los títulos de AATGT y el cumplimiento terapéutico de la DSG al año

Figura 7. Correlación entre la negativización de los títulos de AATGT y la normalización de las alteraciones analíticas al año de DSG

Figura 8: Correlación entre la negativización de los títulos de AATGT y la respuesta clínica al año de DSG

I. INTRODUCCIÓN

La EC es una forma de enteropatía debida a una intolerancia permanente a las proteínas del gluten del trigo (gliadina), del centeno (secalina), de la cebada (hordeína) y del triticale (híbrido del trigo y del centeno). La causa de la enfermedad es desconocida, pero en su desarrollo contribuyen factores genéticos, inmunológicos y ambientales. Es el resultado de una respuesta inmunológica anormal frente al gluten en individuos genéticamente predispuestos¹.

La distribución de esta enteropatía es universal, afectando a todo tipo de razas. La prevalencia de la EC depende de numerosos factores, incluyendo el momento histórico en que se han llevado a cabo los estudios, el área geográfica donde se han llevado a cabo, los procedimientos empleados para el cribado (serología, biopsia intestinal o ambas) y el tipo de población estudiada (personas asintomáticas, individuos con riesgo genético o voluntarios sanos)³⁷.

Aunque la prevalencia parece variar considerablemente (desde menos del 0,25% a más del 1%), en un estudio de cribado a gran escala en sujetos de Finlandia, Italia, Reino Unido y Alemania se ha encontrado una prevalencia de alrededor del 1%¹⁸. Por otro lado, un estudio reciente de Estados Unidos ha mostrado una prevalencia del 0,71%¹⁹. Pese a estas elevadas cifras de prevalencia, los casos identificados siguen siendo la punta de un *iceberg* por debajo de la cual se encuentra un importante número de pacientes todavía no diagnosticados.

Como ocurre con otras enfermedades de base inmunológica, esta enfermedad se da con mayor frecuencia en mujeres, con una relación entre mujeres y hombres de 2:1^{16,17}. Sin

embargo, estas diferencias en cuanto a distribución por sexos pueden desaparecer con la edad, tal y como muestran algunos estudios de cribado²⁰.

Tradicionalmente la EC ha sido considerada una enfermedad poco frecuente y de predominio infantil. Sin embargo, estudios epidemiológicos recientes han demostrado un incremento en el número total de casos diagnosticados, con una incidencia creciente en adultos^{2,3} frente a una estabilización en el número de casos diagnosticados en edad infantil¹⁶. De hecho, el 15% de los nuevos diagnósticos de EC se presentan en mayores de 65 años.

El diagnóstico de la enfermedad se basa en cuatro pilares básicos: clínica compatible, serología, presencia de enteropatía en las biopsias intestinales y mejoría clínica, serológica e histológica tras la realización de una dieta sin gluten (DSG)⁴. El estudio genético del HLA complementa el diagnóstico y es, junto con la serología, una prueba de gran utilidad para el cribado de la enfermedad.

El componente genético más significativo de la EC es su asociación con ciertos alelos de HLA de clase II. Los factores directamente implicados son los genes HLA de clase II que codifican para las moléculas HLA-DQ2 y HLA-DQ8. La asociación de HLA-DQ2 con la enfermedad es la más frecuente y así, alrededor del 90% de los pacientes celíacos presenta al menos una copia del heterodímero HLA-DQ2 (formado por la combinación de los alelos DQA1*05 y DQB1*02). Por otro lado, un 20-30% de la población no celíaca también es portadora de esta variante de riesgo, lo que demuestra que, aún siendo muy importante, HLA-DQ2 es por sí solo insuficiente para desarrollar la enfermedad.

La gran mayoría de los pacientes con EC que carecen de HLA-DQ2 son portadores de la variante DQ8, presente en el haplotipo formado por los alelos DQA1*0301 y DQB1*0302.⁴ Una proporción muy pequeña de los pacientes son negativos tanto para HLA-DQ2 como para HLA-DQ8, pero se ha observado que en la mayoría de los casos estos individuos presentan al menos uno de los dos alelos que codifican la molécula HLA-DQ2.

La forma clásica de presentación de la EC suele ocurrir en niños y cursa con síntomas típicos de malabsorción (diarrea, esteatorrea, retraso en el crecimiento, etc.). En el adulto, sin embargo, el espectro de manifestaciones clínicas es muy variable y abarca desde formas completamente asintomáticas hasta cuadros clínicos con síntomas digestivos inespecíficos o extradigestivos. Esta heterogeneidad en la forma de presentación en el adulto se asocia con un importante retraso en el diagnóstico, con las implicaciones pronósticas que ello conlleva a largo plazo, motivo por el cual son necesarios estudios que analicen las características clínicas de esta enfermedad cuando se presenta durante la edad adulta⁵.

Ante la sospecha de EC, el patrón oro para establecer el diagnóstico definitivo consiste en la práctica de una biopsia duodenal, debiéndose realizar siempre antes de iniciar la DSG. Ninguno de los hallazgos histológicos es patognomónico de EC y, por tanto, sólo el conjunto de datos clínicos, analíticos, serológicos e histopatológicos permite establecer el diagnóstico inicial de la enfermedad. Éste se considerará definitivo con la desaparición de la sintomatología, normalización de los datos analíticos y negativización de la serología tras el inicio de la DSG.

La clasificación de Marsh incluye todo el espectro de lesiones histológicas de la enfermedad, distinguiendo los siguientes grados: Marsh I, caracterizado por un aumento en el número de linfocitos intraepiteliales (>25%); Marsh II, cuando además se asocia una hiperplasia de las criptas; Marsh III, cuando a las lesiones anteriores se asocia atrofia vellositaria, que puede ser parcial (Marsh IIIa), subtotal (Marsh IIIb) o total (Marsh IIIc). Clásicamente, la enteritis linfocítica o Marsh I era considerada como una forma no asociada a síntomas ni complicaciones. Sin embargo, estudios recientes muestran que puede cursar con síntomas y complicaciones con la misma frecuencia que las formas con atrofia. Especialmente en personas adultas, estas lesiones sin atrofia se consideran compatibles, pero no exclusivas de EC⁶⁻⁸.

Los principales marcadores serológicos de la enfermedad son los anticuerpos antiendomio, los anticuerpos antitransglutaminasa tisular (AATGT) y, más recientemente, los anticuerpos frente a péptidos deaminados de la gliadina. Los AATGT actualmente constituyen los marcadores serológicos de elección para el diagnóstico y cribado de la enfermedad, con una sensibilidad cercana al 100% y una especificidad entre el 89-96%. Sin embargo, la sensibilidad de estos anticuerpos disminuye en casos de enteropatía leve y en personas celíacas adultas.

Esta menor expresividad clínica, serológica e histológica en las formas adultas hace que su proceso diagnóstico sea más complejo que en las formas infantiles, lo que implica la necesidad de más estudios centrados en esta entidad cuando se presenta durante la edad adulta.

Una vez diagnosticado un paciente como celíaco lo más importante es realizar un control riguroso de su alimentación basada en una DSG de por vida, ya que actualmente constituye el único tratamiento eficaz. La DSG estricta mejora la sintomatología y la calidad de vida, puesto que consigue la regresión de las lesiones mucosas en la mayoría de los pacientes. Además, diversos estudios concluyen que el desarrollo de enfermedades autoinmunes y complicaciones en pacientes celíacos se incrementa al aumentar el tiempo de exposición al gluten y cuanto mayor sea la edad del paciente en el momento del diagnóstico⁴. De hecho, tanto la aparición de complicaciones malignas asociadas a la EC como el desarrollo de EC refractaria están asociados de forma prácticamente exclusiva a las formas adultas.

Existen 4 métodos disponibles para verificar un buen seguimiento de la DSG, como son: 1) control del cumplimiento de la dieta por parte de un especialista en dietética 2) monitorización de las cifras de anticuerpos 3) control de la recuperación de la mucosa mediante biopsias intestinales y 4) realización de cuestionarios estructurados para la evaluación del cumplimiento de la DSG.

La consulta con el dietista constituye el “patrón oro” para controlar la adherencia a la DSG.

Los títulos de anticuerpos disminuyen notablemente o se normalizan en los pacientes con una buena adherencia a la DSG. Sin embargo, existen casos donde, a pesar de que la serología es negativa, puede haber transgresiones en la dieta y, a la inversa, casos donde estos títulos persisten elevados a pesar de llevar a cabo una dieta estricta⁹.

El único método disponible en la actualidad para evaluar de forma definitiva la recuperación de la mucosa es la biopsia intestinal. La necesidad de esta biopsia durante el seguimiento, es un tema de gran controversia. De acuerdo con la última Guía de Práctica Clínica de la *British Society of Gastroenterology*, las biopsias intestinales de seguimiento no son obligatorias si el paciente permanece asintomático con la DSG¹⁷. Por otro lado, sí que deberían realizarse en pacientes con EC que no responde a la DSG.

Finalmente, se ha propuesto la utilidad de la realización de cuestionarios estructurados para la evaluación de la adherencia a la DSG. En general, estos cuestionarios parecen tener una buena correlación con el nivel de los anticuerpos y los resultados de las biopsias intestinales de seguimiento. Una limitación para la implementación de cuestionarios estructurados en la práctica clínica diaria es la necesidad de su validación en contextos clínicos e idiomas diferentes al lugar donde el cuestionario fue creado inicialmente.

Al ser considerada como una enfermedad propia de la infancia, hasta el momento la mayoría de los estudios publicados acerca de la EC se han centrado fundamentalmente en la forma clásica de presentación infantil. Sin embargo, como se ha mencionado previamente, se está observando un incremento de su incidencia durante la edad adulta, presentando características particulares cuando se manifiesta durante esta edad. Por lo tanto, son necesarios estudios adicionales que analicen los aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de la EC cuando se presenta en el adulto.

II. OBJETIVOS

- 1.- Conocer las características epidemiológicas, clínicas, analíticas, serológicas e histológicas de la EC en el adulto.
- 2.- Estudiar la respuesta clínica, analítica, serológica e histológica un año después de establecer la DSG.
- 3.- Correlacionar las manifestaciones clínicas con las lesiones histológicas.
- 4.- Correlacionar las lesiones histológicas con los marcadores serológicos.
- 5.- Correlacionar la respuesta serológica con el cumplimiento de la DSG, la evolución clínica, analítica e histológica al año de DSG.

III. MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de EC durante la edad adulta. Los pacientes procedían del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de la Princesa y del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes incluidos, recopilando información relativa a las características demográficas de los pacientes, la forma de presentación de la enfermedad, la duración de los síntomas hasta el diagnóstico, manifestaciones clínicas y analíticas, serología e histología al diagnóstico y al año de DSG, comorbilidades asociadas y complicaciones en relación con la enfermedad (véase apartado de “variables”).

Criterios de inclusión

- Se incluyeron pacientes diagnosticados de EC durante la edad adulta (≥ 16 años) mediante historia clínica compatible, test serológicos (anticuerpos antigliadina o antitransglutaminasa) e histología.
- Historia clínica de al menos un año de evolución de la enfermedad.

Criterios de exclusión

- Pacientes diagnosticados de EC durante la infancia.

Variables

- Fecha de diagnóstico
- Edad al diagnóstico
- Sexo
- Duración de los síntomas hasta el diagnóstico
- Antecedentes familiares de primer grado diagnosticados de EC
- Anticuerpos antitransglutaminasa (AATGT) al diagnóstico
- Anticuerpos antigliadina (AAG) al diagnóstico
- Histología al diagnóstico según la clasificación de Marsh
- Cumplimiento terapéutico al año de DSG
- Respuesta clínica al año de DSG
- AAG al año de DSG
- AATGT al año de DSG
- Respuesta histológica al año de DSG según la clasificación de Marsh
- Genética: estudio de HLA DQ2 y HLA DQ8
- Manifestaciones digestivas
 - Diarrea
 - Estreñimiento
 - Melena
 - Rectorragia
 - Distensión abdominal
 - Flatulencia
 - Dolor abdominal
 - Náuseas y Vómitos
 - Anorexia

- Manifestaciones generales
 - Astenia
 - Pérdida de peso
 - Anemia al diagnóstico y al año DSG
 - Ferropenia al diagnóstico y al año de DSG
 - Déficit vitamina B12 al diagnóstico y al año de DSG
 - Déficit de ácido fólico al diagnóstico y año de DSG
- Manifestaciones extraintestinales
 - Ataxia
 - Epilepsia
 - Neuropatía periférica
 - Dermatitis herpetiforme
 - Hipoplasia esmalte dental
 - Infertilidad
 - Hipertransaminasemia
 - Osteopenia/Osteoporosis
 - Trombocitosis
 - Hiperparatiroidismo
 - Gingivitis
 - Aftas orales
- Comorbilidades
 - Síndrome de Down
 - Diabetes Tipo I
 - Enfermedad tiroidea autoinmune
 - Síndrome de Sjögren

- Deficiencia selectiva IgA
 - Cirrosis Biliar Primaria (CBP)
 - Colangitis Esclerosante Primaria (CEP)
- Complicaciones
 - Refractariedad
 - Yeyunitis ulcerativa
 - Esprúe colágeno
 - Linfoma
 - Adenocarcinoma de intestino delgado
 - Éxitus

Definiciones

Respuesta clínica al año de DSG: Clasificada como ausencia de mejoría, mejoría parcial o desaparición de los síntomas referidos por los pacientes al diagnóstico tras un año de DSG.

Respuesta histológica al año de DSG: Se definió como respuesta histológica completa la presencia de una mucosa normal, respuesta histológica parcial la presencia de lesiones pero con un estadio de la clasificación de Marsh más leve, y ausencia de respuesta la persistencia de lesiones en el mismo estadio o superior de la clasificación Marsh tras un año de DSG.

Respuesta serológica al año de DSG: Clasificada como descenso o persistencia de elevación de los valores de AAG o AATGT al año de establecer una DSG.

Respuesta analítica al año de DSG: Definida por la normalización de los siguientes parámetros al año de establecer una DSG: anemia, ferropenia, déficit de ácido fólico y déficit de vitamina B12.

Adherencia a la DSG: Clasificada como adherencia estricta o falta de adherencia según entrevista clínica con el paciente tras un año de DSG.

Análisis estadístico

Se realizó un estudio descriptivo de las principales características epidemiológicas, clínicas, serológicas, histológicas y analíticas de la EC del adulto.

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico dependiendo de si seguían o no una distribución normal.

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias con sus intervalos de confianza del 95%.

Las variables clínicas, serológicas e histológicas se compararon entre sí mediante el test de la chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas se compararon mediante el test de la *t de Student* o un test no paramétrico en el caso de variables que no seguían una distribución normal.

IV. RESULTADOS

Se incluyeron 200 pacientes diagnosticados de EC durante la edad adulta. La media de edad al diagnóstico fue de 40 +/- 14 años, 139 eran mujeres (70%) y 61 varones (30%).

Veintiocho pacientes (14%) tenían antecedentes familiares con diagnóstico de EC.

Se realizó estudio genético en 58 pacientes del total, siendo 52 pacientes (90%) HLA DQ2 positivos, 5 pacientes (8%) HLA DQ8 positivos y 1 paciente (2%) negativo para HLA DQ2-DQ8.

Siete pacientes (4%) estaban asintomáticos al diagnóstico, de los cuales dos fueron estudiados por presentar ferropenia, tres por tener antecedentes familiares de primer grado de EC, uno por sufrir ferropenia, déficit de vitamina B12 e hipertransaminasemia, y otro por presentar ferropenia y déficit de ácido fólico.

La duración de los síntomas hasta el diagnóstico fue inferior a un año en 34 pacientes (19%), de 1 a 5 años en 55 pacientes (31%), de 5 a 10 años en 16 pacientes (9%), y de más de diez años en 64 pacientes (36%).

Los principales síntomas al diagnóstico fueron: diarrea en 112 pacientes (56%) (IC 95% 48,87-63,12), pérdida de peso en 73 pacientes (37%) (IC 95% 29,57-43,42), distensión y flatulencia en 69 pacientes (35%) (IC 95% 27,66-41,33) y dolor abdominal en 60 pacientes (30%) (IC 95% 23,39-36,60). La frecuencia de los distintos síntomas al diagnóstico se resume en la Tabla 1.

Tabla 1: Síntomas al diagnóstico

Síntomas	Nº (%)
Diarrea	112 (56%)
Pérdida de peso	73 (37%)
Distensión/Flatulencia	69 (35%)
Dolor abdominal	60 (30%)
Astenia	54 (27%)
Náuseas y vómitos	31 (16%)
Dermatitis herpetiforme	26 (13%)
Anorexia	18 (9%)
Estreñimiento	17 (9%)
Rectorragia	8 (4%)
Melena	2 (1%)

Las manifestaciones extraintestinales que con más frecuencia se asociaron a la EC fueron: 39 pacientes (20%) osteopenia/osteoporosis (IC 95% 13,75-25,24), 26 pacientes (13%) dermatitis herpetiforme (IC 95% 8,08-17,91) y 15 pacientes (8%) hiperparatiroidismo (IC 95% 3,60-11,40). La frecuencia de las distintas manifestaciones extraintestinales se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2: Manifestaciones extraintestinales

Manifestaciones extraintestinales	Nº (%)
Osteopenia/Osteoporosis	39 (20%)
Dermatitis herpetiforme	26 (13%)
Hiperparatiroidismo	15 (8%)
Aftas orales	12 (6%)
Hipoplasia del esmalte dental	6 (3%)
Trombocitosis	6 (3%)
Infertilidad	4 (2%)
Neuropatía periférica	2 (1%)
Ataxia	2 (1%)
Epilepsia	0 (0%)

La comorbilidad que con más frecuencia se asoció a la EC fue la enfermedad tiroidea autoinmune, estando presente en 29 pacientes (15%) (IC 95% 9,37-19,63). Otras comorbilidades asociadas, aunque con menor frecuencia, fueron: déficit selectivo de IgA en 6 pacientes (3%), diabetes mellitus tipo I en 5 pacientes (3%) y síndrome de Down en 3 pacientes (2%). Ningún paciente asoció síndrome de Sjögren, CBP ni CEP.

Las alteraciones analíticas más frecuentes al diagnóstico se muestran en la Tabla 3.

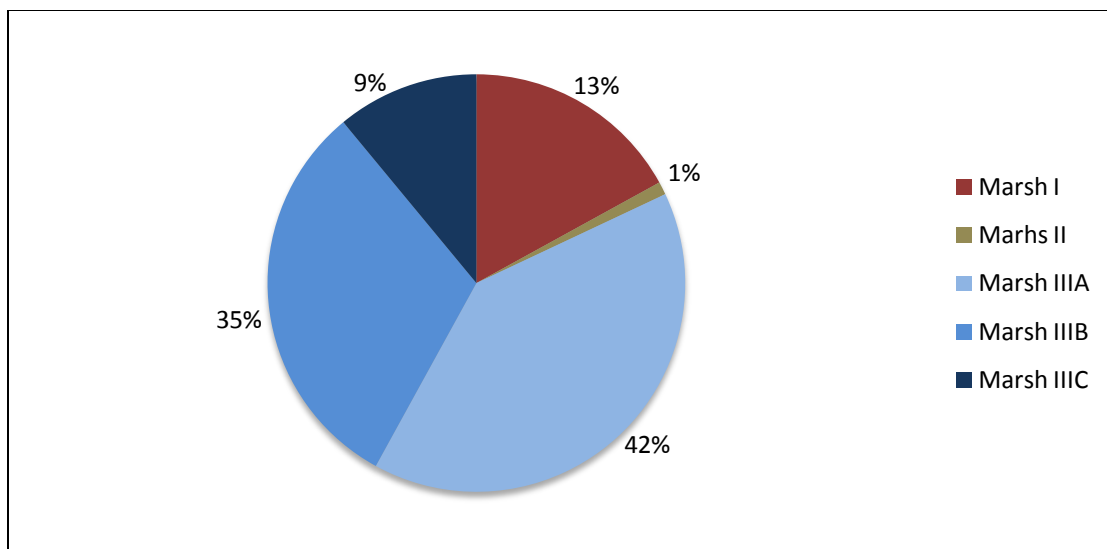
Tabla 3: Alteraciones analíticas

Alteraciones analíticas	Nº (%)
Ferropenia	97 (49%)
Anemia	57 (29%)
Déficit de ácido fólico	48 (24%)
Hipertransaminasemia	39 (20%)
Déficit de vitamina B12	32 (16%)

En 138 pacientes se determinaron los AAG al diagnóstico, estando elevados en el 68% de ellos (94 pacientes). Los AATGT fueron determinados al diagnóstico en 113 pacientes, de los cuales el 62% (70 pacientes) mostraron títulos elevados de estos anticuerpos.

Todos los pacientes presentaban histología compatible con EC al diagnóstico. La mayoría de los casos presentaba atrofia vellositaria en las biopsias duodenales: 83 pacientes (42%) fueron clasificados como Marsh IIIA, 71 pacientes (35%) como Marsh IIIB. El 13% (26 pacientes) fueron clasificados como Marsh I, un 9% como Marsh IIIC (19 pacientes) y un 1% (1 paciente) como Marsh II (figura 1).

Figura 1: Histología al diagnóstico según la clasificación de Marsh



No se encontraron diferencias en cuanto a la presencia de síntomas al diagnóstico entre los pacientes con atrofia vellositaria y aquéllos que no la presentaban (tabla 4).

Tabla 4: Correlación entre los síntomas y las lesiones histológicas al diagnóstico

Pacientes Nº (%)	Atrofia	No atrofia	P
Astenia	45 (26%)	9 (33%)	0,48
Pérdida de peso	65 (37%)	8 (30%)	0,52
Diarrea	94 (54%)	18 (67%)	0,29
Estreñimiento	16 (9%)	1 (4%)	0,47
Melena	1 (0,6%)	1 (4%)	0,25
Rectorragia	6 (4%)	2 (7%)	0,29
Distensión/Flatulencia	57 (33%)	12 (44%)	0,27
Dolor abdominal	54 (31%)	6 (22%)	0,49
Náuseas y vómitos	26 (15%)	5 (19%)	0,57
Anorexia	16 (9%)	2 (7%)	1,0

Se estableció una comparación entre los títulos de anticuerpos (AATGT y AAG) y el grado de lesión histológica en el momento del diagnóstico (tablas 5 y 6). La sensibilidad de la serología, especialmente de los AATGT, fue muy elevada (cercana al 100%), siendo mayor cuanto mayor era el grado de lesión histológica (atrofia vellositaria).

El 90% de los pacientes con AATGT y AAG elevados al diagnóstico mostró atrofia vellositaria en las biopsias intestinales. Sin embargo, una serología negativa no permitió excluir el diagnóstico de EC apareciendo en las biopsias intestinales distintos grados de lesión histológica compatibles con la enfermedad. Así, en nuestro estudio el 77% y el 84% de los pacientes que mostraron serologías negativas para AATGT y AAG, respectivamente, tuvieron distintos grados de atrofia en la biopsia intestinal compatibles con EC. Igualmente, hasta el 23% y el 16% de los pacientes que mostraron títulos negativos para AATGT y AAG, respectivamente, tuvieron en la biopsia intestinal lesiones histológicas grados I o II de la clasificación de Marsh, también compatibles con EC.

Tabla 5: Correlación entre los títulos de AATGT y la presencia de atrofia intestinal

		AATGT positivos		Total
		Sí	No	
Histología al diagnóstico	No atrofia	7 (10%)	10 (23%)	17
	Atrofia	63 (90%)	33 (77%)	96
Total		70 (100%)	43 (100%)	113
p 0,052				

Tabla 6: Correlación entre los títulos de AAG y la presencia de atrofia intestinal

		AAG positivos		Total
		Sí	No	
Histología al diagnóstico	No atrofia	9 (10%)	7 (16%)	16
	Atrofia	85(90%)	37 (84%)	122
Total		94 (100%)	44 (100%)	138
p 0,210				

Asimismo, se estableció una comparación entre los títulos de AATGT y los títulos de AAG al diagnóstico (tabla 7). El 87% de los pacientes con títulos de AATGT elevados al diagnóstico presentó también títulos elevados de AAG. Del mismo modo, el 77% de los pacientes que mostró serología negativa para AATGT presentó también serología negativa para AAG al diagnóstico. Por otro lado, se detectó un 11% de resultados falsos negativos en aquellos pacientes que presentaron títulos elevados de AATGT tenían serología negativa para AAG al diagnóstico. Por último, el 23% de los pacientes con serología negativa para AATGT mostró serología positiva para AAG al diagnóstico.

Tabla 7: Correlación entre los títulos de AATGT y AAG al diagnóstico

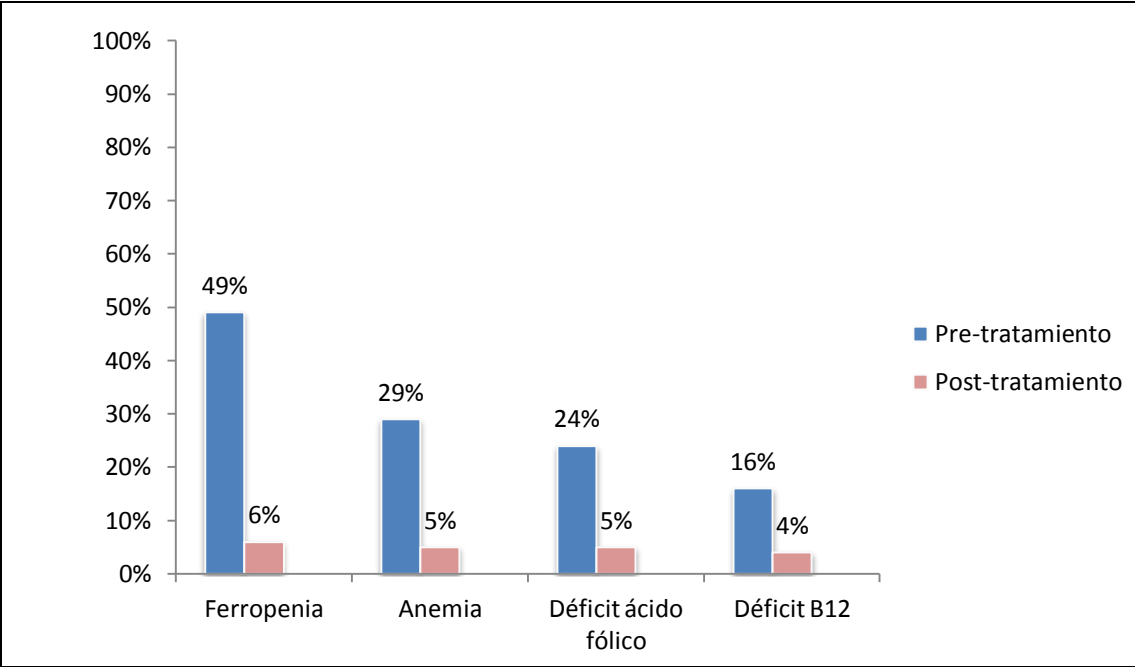
		AATGT positivos		Total
		Sí	No	
AAG positivos	Sí	39 (87%)	7 (23%)	46
	No	5 (11%)	24 (77%)	29
Total		44 (100%)	31 (100%)	75
P < 0,05				

Una vez establecido el diagnóstico, el cumplimiento terapéutico de la DSG fue subóptimo: 111 pacientes (69%) realizaron un cumplimiento estricto de la DSG y 50 pacientes (31%) no realizaron cumplimiento de la DSG. En 39 de los 200 pacientes no se pudo recoger el cumplimiento terapéutico al año de DSG a partir de la historia clínica.

La respuesta clínica al año de DSG fue parcial en 42 pacientes (25%), completa en 126 pacientes (74%), 2 pacientes (1%) no mejoraron con la DSG y en 30 pacientes no pudimos recoger esta información a través de la historia clínica.

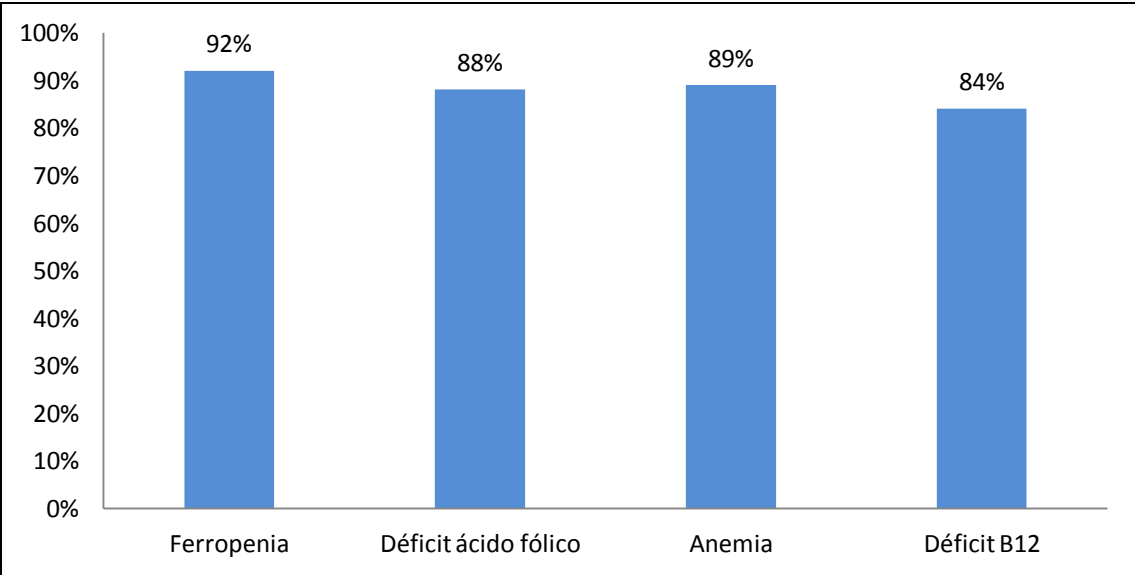
Al año de DSG observamos una menor frecuencia de alteraciones analíticas en comparación con el momento del diagnóstico (figura 2).

Figura 2: Evolución de los parámetros analíticos al año de DSG



A continuación, se muestra el porcentaje de mejora de los distintos parámetros analíticos tras un año de DSG (figura 3):

Figura 3: Normalización de los parámetros analíticos al año de DSG



Al año de DSG se constató una tendencia al descenso en las cifras de anticuerpos respecto al diagnóstico (figuras 4 y 5).

Figura 4: Evolución de las cifras de AAG y AATG al año de DSG

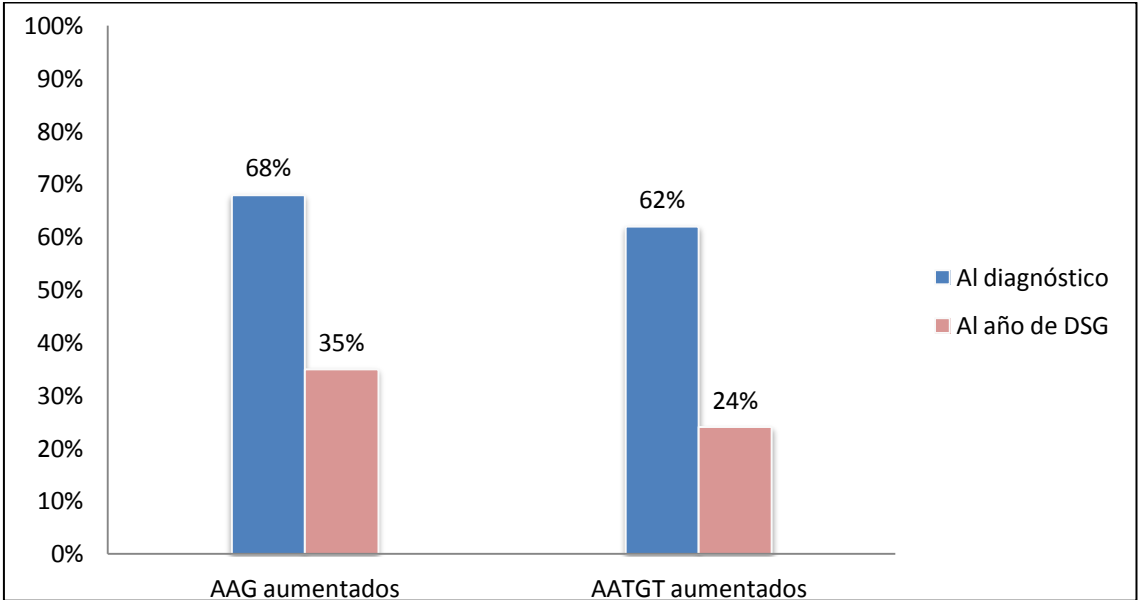
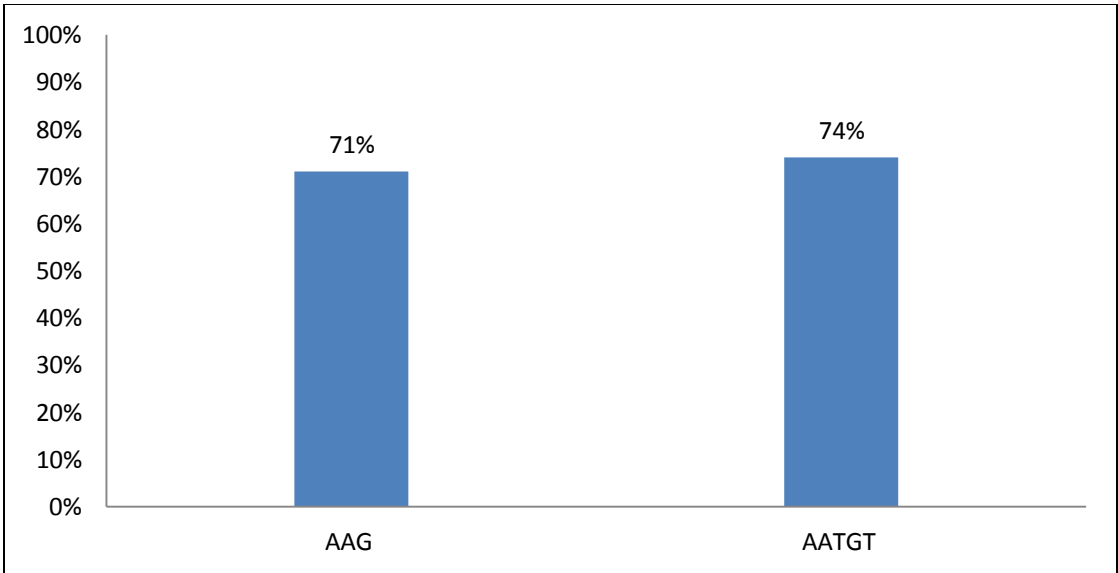


Figura 5: Porcentaje de pacientes con negativización de las cifras de AAG y AATG al año de DSG



Se realizó biopsia de control en 43 de los 200 pacientes incluidos al año de DSG, obteniendo los siguientes resultados: 11 pacientes (26%) mostraron respuesta histológica completa, 25 pacientes (58%) mostraron respuesta histológica parcial y 7 pacientes (16%) mostraron ausencia de respuesta histológica.

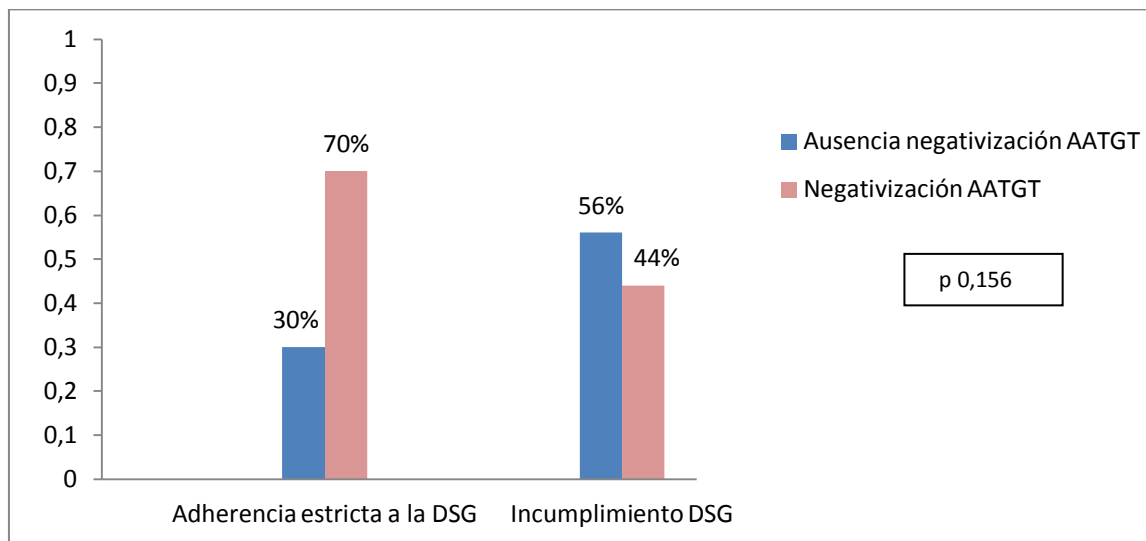
Se evaluó la correlación entre la negativización de los AATGT y los siguientes parámetros: el cumplimiento de la DSG, la mejoría analítica, la mejoría clínica y la mejoría histológica al año de DSG; a continuación se describen con detalle dichas correlaciones.

Del total de pacientes en los que se produjo una negativización de los AATGT, hasta en un 70% de ellos se observó un cumplimiento estricto de la DSG, mientras que en el 44% se observó falta de adherencia a la dieta. Por otro lado, dentro del grupo de pacientes en los que no se observó una negativización de los AATGT al año de DSG, en un 56% se observó incumplimiento de la dieta y en un 30% adherencia estricta a la misma (tabla 8 y figura 6).

Tabla 8: Correlación entre la negativización de los títulos de AATGT y el cumplimiento terapéutico de la DSG al año

		Cumplimiento de la DSG		Total
		No	Siempre	
Negativización	Sí	4 (44%)	23 (70%)	27
AATGT	No	5 (56%)	10(30%)	15
Total		9 (100%)	33 (100%)	42
p 0,156				

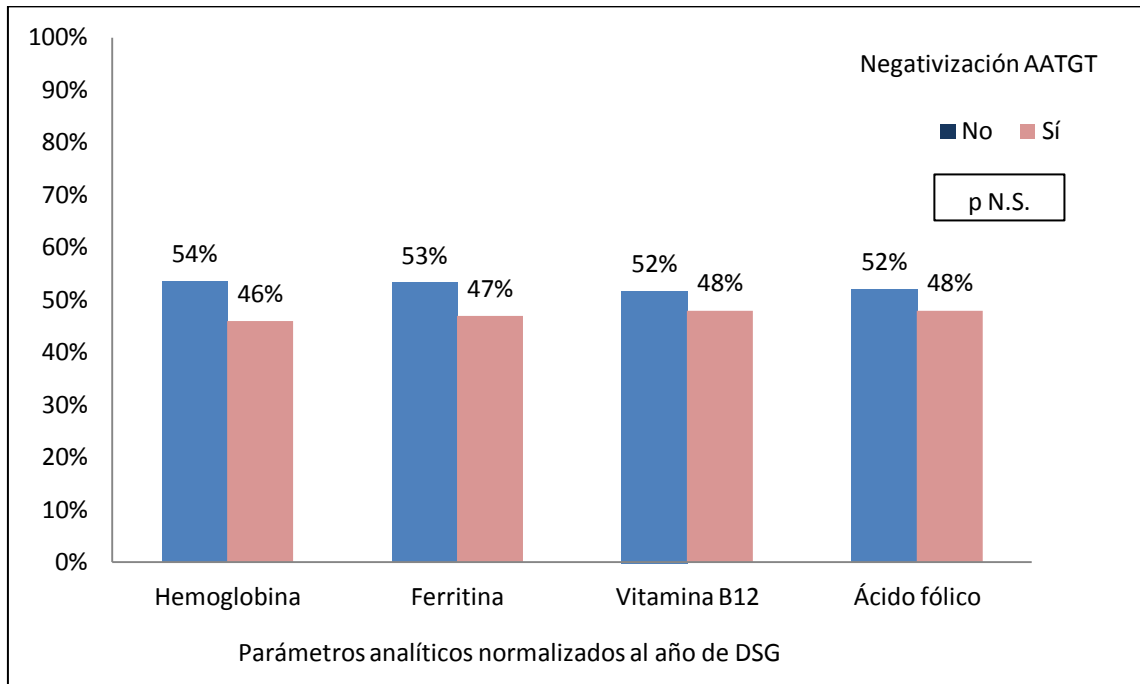
Figura 6: Correlación entre la negativización de los títulos de AATGT y el cumplimiento terapéutico de la DSG al año



Dentro del grupo de pacientes en el que no se produjo una negativización de los anticuerpos a pesar de un cumplimiento estricto de la DSG, cabe destacar que, pese a no lograr una negativización por debajo del límite superior de la normalidad, la cinética de las cifras de AATGT fue claramente hacia el descenso respecto a sus valores basales antes de iniciar la dieta.

Como ha quedado reflejado en la figura 3, observamos un porcentaje de desaparición de las distintas alteraciones analíticas del 80-90% tras un año de DSG en nuestros pacientes. Al correlacionar la negativización de los AATGT al año de DSG con la mejoría de los distintos parámetros analíticos, obtuvimos resultados similares independientemente de si los AATGT se habían negativizado o persistían elevados (figura 7).

Figura 7: Correlación entre la negativización de los títulos de AATGT y la normalización de las alteraciones analíticas al año de DSG



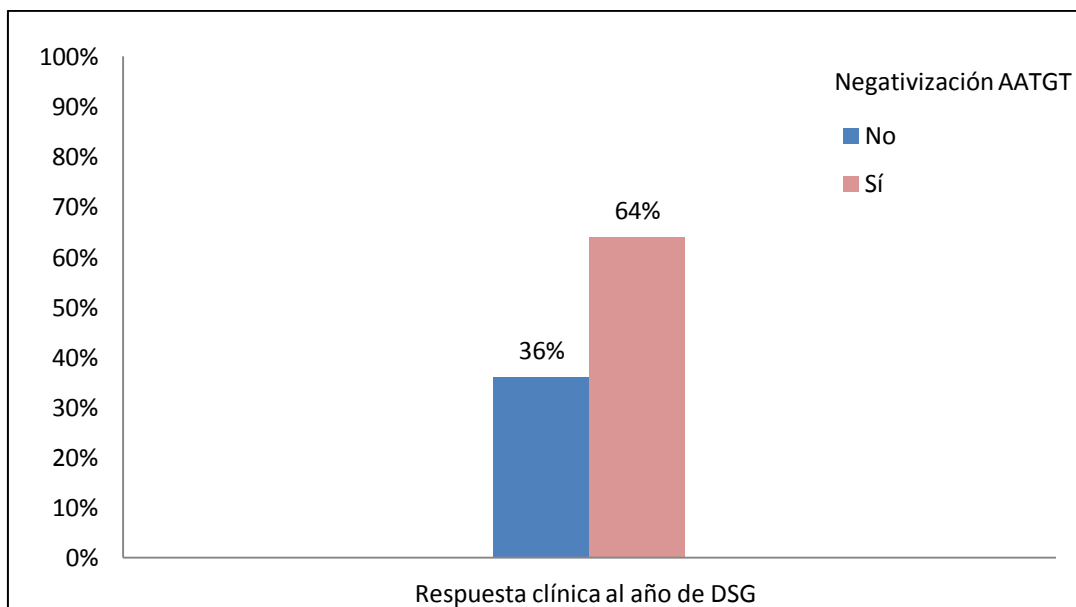
En cuanto a la correlación entre la negativización de los AATGT y la mejoría histológica al año de DSG, obtuvimos los siguientes resultados (tabla 9). Aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$), ello fue probablemente debido al reducido tamaño muestral.

Tabla 9: Correlación entre la negativización de los títulos de AATGT y la respuesta histológica al año de DSG

		Respuesta histológica		Total
		No	Sí	
Negativización AATG	Sí	0 (0%)	7 (88%)	7
	No	1 (100%)	1 (13%)	2
Total		1 (100%)	8 (100%)	9
p 0,222				

Por último, se muestra la correlación entre la negativización de los AATGT y la respuesta clínica al año de DSG (figura 9), observando una respuesta clínica del 64% en aquellos pacientes con seroconversión de los AATGT, frente a un 36% de mejoría clínica en aquéllos en los que los anticuerpos persistían positivos.

Figura 8: Correlación entre la negativización de los títulos de AATGT y la respuesta clínica al año de DSG



En cuanto a las complicaciones, un paciente (0,5%) presentó un linfoma no hodking tipo MALT con afectación exclusiva intestinal, falleciendo debido a complicaciones derivadas de este diagnóstico. Dos pacientes (1%) presentaron refractariedad (enfermedad refractaria tipo I), 1 paciente (0,5%) mostró yeyunitis ulcerativa y ningún paciente desarrolló esprue colágeno ni adenocarcinoma de intestino delgado.

V. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en nuestro estudio describen las características clínicas, diagnósticas y terapéuticas de la EC del adulto al diagnóstico y al año de realizar DSG.

Tanto la media de edad al diagnóstico (40 años) como el predominio femenino (2:1) coinciden con la mayoría de los estudios epidemiológicos publicados⁴⁻⁶.

Un interesante estudio de casos consecutivos diagnosticados de EC en todas las edades, pone de manifiesto que la EC en la población adulta tiene una clínica, una serología y unas lesiones histológicas intestinales "atenuadas" respecto a lo observado en la edad pediátrica²⁴. Esta menor expresividad clínica, analítica e histológica en las formas adultas implica un mayor retraso y complejidad en el diagnóstico respecto a las formas infantiles^{4,6,10}. De hecho, en nuestra serie la duración media de los síntomas hasta el diagnóstico fue de más de diez años en la mayoría de los pacientes: inferior a un año sólo en 34 pacientes (19%), de 1 a 5 años en 55 pacientes (31%), de 5 a 10 años en 16 pacientes (9%) y de más de diez años hasta en 64 pacientes (36%).

La EC es considerada una enfermedad sistémica por la gran variedad de órganos que pueden verse afectados. En el adulto, a diferencia de la edad pediátrica, la presentación clásica de la enfermedad como un cuadro florido con diarrea, malabsorción, malnutrición y deshidratación es prácticamente inexistente, siendo más común la presentación con síntomas gastrointestinales atípicos o inespecíficos.

La ingesta de gluten desencadena en individuos genéticamente predispuestos una enteropatía autoinmune. Por tanto, dado que el intestino es el órgano diana de la respuesta inmunológica, en la mayor parte de pacientes sintomáticos pueden

identificarse síntomas digestivos, aunque éstos no constituyan en muchos casos la forma de presentación clínica predominante. A pesar de que cada vez es más reconocido que la EC puede manifestarse sin síntomas gastrointestinales, la diarrea sigue siendo una forma frecuente de presentación¹¹. En nuestro estudio, en consonancia con otros estudios publicados, los síntomas que con mayor frecuencia observamos al diagnóstico fueron diarrea (56%), pérdida de peso (37%), distensión/flatulencia (35%) y dolor abdominal (30%)^{5,11,16}. Un estudio que incluyó a 2681 pacientes celíacos adultos identificó como síntomas de presentación más comunes el dolor abdominal (el 83%), la diarrea (el 76%) y la pérdida de peso (el 69%)¹¹. Por otro lado, la evaluación sistemática de familiares de primer grado afectados de EC detectada por cribado ha permitido establecer como síntoma digestivo más consistentemente asociado a la EC la distensión abdominal, seguido de la flatulencia y el dolor abdominal²².

Los síntomas o manifestaciones extraintestinales son muy frecuentes en la EC del adulto y pueden presentarse asociados a otros síntomas digestivos o ser los únicos presentes al diagnóstico. En nuestra serie, las manifestaciones extraintestinales más frecuentes fueron la osteopenia/osteoporosis (20%), la dermatitis herpetiforme (13%), el hiperparatiroidismo (8%) y las aftas orales recidivantes (6%).

La EC se asocia con un mayor riesgo de fracturas óseas osteoporóticas respecto a la población general. La adherencia a largo plazo a la DSG conduce a una mejoría significativa en la densidad mineral ósea, especialmente en los pacientes con adherencia estricta a la dieta²⁸. Además, un estudio de cohortes recientemente publicado reconoce un efecto beneficioso de la DSG para revertir el elevado riesgo de fracturas, pudiendo alcanzar los pacientes a largo plazo un riesgo similar de fractura respecto a la población

general²⁹. Este dato proporciona un argumento a favor de llevar a cabo una estricta adherencia a la dieta para prevenir las complicaciones de EC.

La dermatitis herpetiforme es la manifestación cutánea más característica de la EC. Aparece en un 25 % de pacientes celíacos, estando presente en 26 (13%) de nuestros pacientes. De forma similar a lo descrito en otros estudios, el 81% de nuestros pacientes con dermatitis herpetiforme mostró distintos grados de atrofia en la histología al diagnóstico, mientras que un 19% mostró alteraciones histológicas características de EC pero sin mostrar atrofia vellositaria (Marsh I-II)^{17,30}.

Existen numerosas comorbilidades asociadas a la EC, tanto en niños como en adultos. Sin embargo, esto se produce con mayor frecuencia en el adulto, siendo, además, en su mayoría de origen autoinmune. La comorbilidad asociada a la EC puede deberse a: a) complicaciones secundarias a la fisiopatología de la enfermedad (malabsorción, procesos autoinmunes con predominio de citocinas inflamatorias); b) asociaciones debido a la presencia de mecanismos comunes de enfermedad¹⁶. Así, la prevalencia de enfermedades autoinmunes es mayor en personas con EC en comparación con la población general^{1,7,12}. De hecho, en nuestro estudio la comorbilidad que más se asoció a la EC fue la enfermedad tiroidea autoinmune (15%). Otras comorbilidades asociadas en nuestro estudio fueron: déficit selectivo de IgA en 6 pacientes (3%), diabetes mellitus tipo I en 5 pacientes (3%) y síndrome de Down en 3 pacientes (2%).

Respecto a la diabetes mellitus tipo I, debido a la elevada frecuencia de la asociación, el *American College of Gastroenterology* en su última guía de práctica clínica recomienda realizar cribado de esta enfermedad en presencia de síntomas, signos o alteraciones de

laboratorio sugerentes de EC²¹. El impacto de una DSG sobre el control metabólico del diabético depende de la situación basal del mismo, siendo claro en situaciones de malnutrición, observándose, además, un descenso del número de hipoglucemias.

En el presente estudio 7 pacientes (4%) estaban asintomáticos al diagnóstico, de los cuales dos fueron estudiados por presentar ferropenia, tres por tener antecedentes familiares de primer grado de EC, uno por sufrir ferropenia, déficit de vitamina B12 e hipertransaminasemia, y otro por presentar ferropenia y déficit de ácido fólico. Esto pone de manifiesto dos hechos relevantes: la importancia de reconocer como grupo de riesgo a los familiares de primer grado de enfermos celíacos y la relevancia de las distintas alteraciones analíticas como dato para establecer un diagnóstico de sospecha de EC.

Los familiares de primer grado de pacientes con diagnóstico de EC constituyen un grupo de riesgo elevado en el que la prevalencia de EC oscila entre el 5-15%^{1,21}. En el presente estudio, un 14% de los pacientes tenía antecedentes familiares de EC. De acuerdo con las últimas guías internacionales de práctica clínica, existe un elevado nivel de evidencia que apoya de manera sólida el cribado de la enfermedad en los familiares de primer grado de pacientes con EC siempre y cuando presenten un cuadro clínico o analítico compatible con la enfermedad²¹. Sin embargo, la decisión del cribado de familiares de primer grado asintomáticos debe individualizarse ante la ausencia de evidencia concluyente en este sentido.

En cuanto a la relevancia de las distintas alteraciones analíticas como dato para establecer un diagnóstico de sospecha de EC en el adulto, las más frecuentes en nuestro

estudio fueron la ferropenia (49%) y la anemia (29%), datos coincidentes con otros estudios publicados⁵. La anemia se produce como consecuencia de la malabsorción de hierro y otros micronutrientes. Está presente entre un 12% y un 69% de los pacientes al diagnóstico y puede ser la primera y única manifestación de la EC²⁶. Es generalmente microcítica y ferropénica, aunque también puede ser multifactorial, por déficit de ácido fólico y vitamina B12, alteraciones presentes en nuestros pacientes con una frecuencia de un 24% y un 16% al diagnóstico, respectivamente. Dentro de las alteraciones analíticas detectadas, habitualmente se incluye la elevación inexplicada de enzimas hepáticas. En nuestra serie se objetivó una elevada frecuencia (20%) de aumento en las enzimas hepáticas, en concordancia con las prevalencias habituales descritas en la literatura⁷. Así, la hipertransaminasemia de causa no aclarada es indicación de realizar pruebas diagnósticas en búsqueda de EC²¹. Un reciente metaanálisis ha evaluado la prevalencia de EC en adultos con hipertransaminasemia de etiología desconocida, observando que la EC es la causa final identificada en el 3-4% de los casos y que en más de un 20% de los pacientes con EC se detecta hipertransaminasemia al diagnóstico²⁷.

El estudio de todo paciente con sospecha de EC debe empezar por la determinación de los distintos anticuerpos presentes en la enfermedad, los cuales son de gran utilidad como marcadores de EC, si bien la biopsia intestinal sigue siendo el patrón de oro para establecer el diagnóstico definitivo¹³.

Los AATGT de clase IgA son los marcadores recomendados para la detección serológica de la enfermedad, representando la forma cuantitativa y automatizada de los clásicos anticuerpos antiendomiso determinados por inmunofluorescencia indirecta. La

positividad de los mismos es dependiente de la ingesta de gluten, por lo que, para maximizar su rendimiento diagnóstico, su análisis debe realizarse antes del inicio de la DSG. Debido a la mayor frecuencia de déficit selectivo de IgA en pacientes con EC con respecto a la población general (2-3%), debería realizarse una determinación de los niveles séricos de IgA en el momento del diagnóstico²¹. Una alternativa, no obstante, sería incluir en la estrategia diagnóstica inicial la determinación de anticuerpos de tipo IgG.

La sensibilidad y la especificidad de los AAG-IgA oscila alrededor del 70-80%. En la práctica clínica, la falta de sensibilidad, o riesgo de falsos negativos, es más temida que la falta de especificidad, ya que ante un resultado serológico negativo, si existe una baja sospecha diagnóstica de la enfermedad, puede no solicitarse una biopsia intestinal que confirme el diagnóstico, dando lugar esto a un infradiagnóstico de la enfermedad³¹.

La sensibilidad de la serología, especialmente de los AATGT, es muy elevada (cercana al 100%), en pacientes con presencia de atrofia en las biopsias intestinales, disminuyendo en pacientes con un grado menor de lesión histológica: Marsh I y II. Ante la presencia de síntomas sugestivos y serología positiva debe realizarse una biopsia intestinal para confirmar el diagnóstico. En nuestro estudio, el 90% de los pacientes con AATGT y AAG elevados al diagnóstico, respectivamente, mostró atrofia vellositaria en las biopsias intestinales. Por otro lado, el 10% de los pacientes con AATGT y AAG elevados al diagnóstico, respectivamente, mostró también lesiones compatibles con EC en las biopsias intestinales, pero sin presentar atrofia en las mismas (Marsh I-II).

Sin embargo, aunque la concentración de autoanticuerpos específicos en sangre se interpreta globalmente como un reflejo del grado de lesión histológica intestinal, la serología no siempre está en consonancia con la histología³¹. De hecho, evidencias recientes^{1,6,11} sugieren que la serología negativa no permite excluir con seguridad el diagnóstico de EC, pudiendo existir en las biopsias intestinales distintos grados de lesión histológica compatibles con la enfermedad^{17,21,41}.

La rentabilidad diagnóstica de los AATGT en los pacientes adultos es menor, debido a dos motivos fundamentales: en primer lugar, a medida que aumenta la edad del diagnóstico disminuye el título de anticuerpos; en segundo lugar, el grado de lesión histológica también muestra una correlación inversa con la edad, siendo frecuente encontrar atrofia leve o enteritis linfocítica en la biopsia duodenal de pacientes adultos (como se ha comentado con anterioridad, la serología tiene menor sensibilidad diagnóstica en estos casos de lesiones histológicas más leves). Por lo tanto, puesto que el hallazgo de unos marcadores serológicos negativos es algo relativamente frecuente en los pacientes adultos, ante la presencia de síntomas sospechosos de EC con serología negativa debe realizarse siempre un estudio histológico.

En nuestro estudio, el 77% y el 84% de los pacientes seronegativos para AATGT y AAG, respectivamente, tuvieron distintos grados de atrofia en la biopsia intestinal compatibles con EC. Igualmente, hasta el 23% y el 16% de los pacientes que mostraron títulos negativos para AATGT y AAG, respectivamente, tuvieron en la biopsia intestinal lesiones histológicas grado I o II de la clasificación de Marsh también compatibles con EC.

El estudio genético y la respuesta histológica pueden ayudar a descartar o confirmar el diagnóstico de EC en pacientes seronegativos^{36, 43}. De hecho, este último escenario clínico, seronegatividad en presencia de lesiones histológicas grado I-II, es uno de los supuestos en los que la última guía del *American College of Gastroenterology* recomienda la determinación de HLA-DQ2/DQ8 para descartar la enfermedad, debido a su elevado valor predictivo negativo²¹. De acuerdo con la guía anteriormente mencionada, otras situaciones clínicas concretas en las que el estudio genético puede resultar de utilidad para descartar la enfermedad son las siguientes: pacientes que en el momento del diagnóstico ya están realizando DSG, casos con hallazgos serológicos e histológicos discordantes y pacientes con sospecha de EC refractaria en los que el diagnóstico inicial sea dudoso.

La asociación de HLA-DQ2 con la enfermedad es la más frecuente y así, alrededor del 90% de los pacientes celíacos presenta al menos una copia del heterodímero HLA-DQ2. Por otro lado, un 20-30% de la población no celiaca también es portadora de esta variante de riesgo, lo que demuestra que, a pesar de su papel determinante en la patogénesis de la enfermedad, la presencia de HLA-DQ2 es por sí solo insuficiente para desarrollar la enfermedad. La gran mayoría de los pacientes con EC que carecen de HLA-DQ2 son portadores de la variante DQ8, presente en el haplotipo formado por los alelos DQA1*0301 y DQB1*0302.4 Una proporción muy pequeña de los pacientes son negativos tanto para DQ2 como para DQ8, pero se ha observado que en la mayoría de los casos estos individuos presentan al menos uno de los dos alelos que codifican la molécula DQ2, es decir, DQA1*05 o DQB1*02.4³⁸. En nuestra serie, se realizó estudio genético en 58 pacientes, siendo 52 de ellos (90%) HLA DQ2 positivos, 5 pacientes (8%) HLA DQ8 positivos y 1 paciente (2%) negativo para HLA DQ2-DQ8.

La prueba de referencia imprescindible para establecer el diagnóstico definitivo de la enfermedad en adultos es la biopsia intestinal^{13, 21, 17}. Todos nuestros pacientes (100%) tenían una histología compatible con EC al diagnóstico, mostrando la mayoría de ellos (86%) distintos grados atrofia vellositaria.

Múltiples publicaciones han demostrado que la enteritis linfocítica constituye un hallazgo muy frecuente en las biopsias intestinales de pacientes adultos con EC, alcanzando frecuencias de hasta un 66% en algunos estudios⁶. En nuestro estudio, el 13% de pacientes mostró lesiones histológicas tipo Marsh I al diagnóstico.

Hasta hace relativamente pocos años se creía que este tipo de lesión histológica no producía signos ni síntomas de malabsorción, considerándose parte del espectro histológico de la celiaquía latente. Sin embargo, tal y como hemos podido observar en nuestro estudio y en otros previamente publicados, cualquier grado de la clasificación de Marsh puede asociarse a síntomas y signos compatibles con EC, tanto las formas con atrofia como sin atrofia^{6,17,39}. En un estudio multicéntrico realizado en nuestro medio, en familiares de primer grado, utilizando como método de diagnóstico el estudio genético seguido de biopsia intestinal en los casos positivos, se estableció de forma inequívoca que los pacientes con enteritis linfocítica pueden tener la misma expresión clínica que los pacientes con atrofia, y que pueden beneficiarse de la DSG tanto como estos²².

No obstante, la enteritis linfocítica no es un hallazgo exclusivo de EC y, por ello, es preciso realizar un buen diagnóstico diferencial previo al diagnóstico definitivo de EC e instauración de la DSG. De este modo, el mismo tipo de lesión histológica puede

deberse a múltiples etiologías tales como la ingesta de diversos fármacos (sobre todo antiinflamatorios no esteroideos), infección por *Helicobacter pylori*, enfermedades autoinmunes o infección por parásitos; todas estas posibilidades deben descartarse previamente a la instauración de una DSG. Un estudio recientemente publicado que analizó las posibles causas de enteritis linfocítica, concluyó que la EC con o sin infección por *Helicobacter pylori* asociada fue la responsable en el 43% de los casos, la infección aislada por *Helicobacter pylori* en el 24%, el uso de antiinflamatorios no esteroideos en el 5,5%, distintos procesos autoinmunes en el 3,3% y la infección por parásitos en el 2,2%⁸. Datos recientes sugieren que el estudio de las subpoblaciones linfocitarias mediante citometría de flujo puede ser una herramienta diagnóstica útil de gran ayuda en el diagnóstico diferencial de la enteritis linfocítica en la edad adulta. Así, un aumento de la población linfocitaria con receptores de superficie $\gamma\delta$ sugiere fuertemente el diagnóstico de enteropatía sensible al gluten^{23,39}.

El único tratamiento que hasta el momento se ha mostrado eficaz frente a la EC es la instauración de dieta estricta sin gluten de forma definitiva (a lo largo de toda la vida). Con ello se consigue una mejoría clínica, analítica, serológica e histológica en la mayoría de los pacientes, así como la prevención de complicaciones relacionadas con la enfermedad¹⁵.

Una vez instaurada la DSG se observa una respuesta clínica en la gran mayoría de pacientes. Sin embargo, en adultos, a diferencia de los niños, hasta un 30% pueden seguir presentado síntomas a pesar de un cumplimiento adecuado de la dieta. Este hecho obliga, en las formas adultas, a investigar otras posibles causas asociadas a la EC que justifiquen la persistencia de la clínica, principalmente intolerancia a la lactosa,

sobrecrecimiento bacteriano, insuficiencia pancreática o colitis microscópica. En nuestro estudio, el 74% de los pacientes mostró una respuesta clínica completa y el 25% una respuesta clínica parcial al año de realizar una DSG.

Al año de instaurar la DSG observamos una menor frecuencia de alteraciones analíticas en comparación con el momento del diagnóstico, con un porcentaje de mejora de los distintos parámetros analíticos alrededor del 90% (ferropenia 92%, déficit de ácido fólico 88%, anemia 89% y déficit de B12 84%).

La elevación de los marcadores serológicos de EC depende de la ingesta de gluten. La reducción o cese del consumo del mismo en la dieta conduce a una disminución en los niveles de anticuerpos hasta alcanzar concentraciones normales en la mayoría de los casos. Aunque se sabe poco sobre la dinámica precisa de dicha reducción, una elevación discreta puede llegar a negativizarse en cuestión de semanas tras una estricta adherencia a la DSG⁴⁰. Después de 6 a 12 meses de DSG, el 80% de los pacientes suele presentar una serología negativa⁴¹. Tras 5 años, más del 90% de aquellos pacientes que realizan un cumplimiento adecuado de la dieta tendrá una serología negativa⁴². De forma similar, en nuestro estudio comprobamos una negativización de los AAG y los AATGT al año de DSG en el 71% y el 74% de los casos, respectivamente.

Respecto a la mejoría histológica tras la DSG, la recuperación completa de la mucosa intestinal en adultos con EC es posible, aunque a menudo requiere más de 12 meses de adherencia estricta a la DSG^{34,36}. La proporción de pacientes que no logra una respuesta histológica completa con la dieta es variable, oscilando los porcentajes entre el 57 y el 76%¹⁷. En nuestra experiencia, al año de instaurar la DSG, 11 pacientes (26%)

mostraron respuesta histológica completa, 25 pacientes (58%) mostraron respuesta histológica parcial y 7 pacientes (16%) mostraron ausencia de respuesta histológica. Por el contrario, la recuperación de las vellosidades intestinales en los niños parece ser mucho más precoz y completa, ocurriendo en el 95% de los casos dentro de los 2 primeros años del inicio de la DSG⁵¹.

Resulta fundamental realizar un correcto seguimiento de los pacientes diagnosticados de EC con el fin de vigilar la evolución de los síntomas y la posibilidad de la aparición de complicaciones asociadas a la enfermedad.

La adherencia estricta a tratamientos que implican una modificación en hábitos de alimentación se encuentra entre los porcentajes más bajos en comparación con otras modalidades de tratamiento médico⁴⁸. Desafortunadamente, el seguimiento médico es deficiente en la mayoría de los enfermos celíacos y en muchos casos inexistente⁴⁹. Por lo tanto, no es sorprendente que el porcentaje de adherencia a la DSG sea variable (42-91%)⁵⁰. En nuestro estudio, tras entrevista clínica, la mayoría de los pacientes aseguraron llevar un cumplimiento estricto de la DSG: 111 pacientes (69%) realizaron un cumplimiento estricto de la DSG y 50 pacientes (31%) no cumplieron la dieta de forma correcta.

Existen cuatro formas de monitorizar el cumplimiento dietético: 1) evaluación clínica de la sintomatología 2) seguimiento de la evolución de la serología 3) control de la evolución histológica y 4) evaluación de la adherencia a la DSG mediante entrevista clínica y cuestionarios estructurados.

Actualmente no existen protocolos de seguimiento bien establecidos^{14,15} que contribuyan a mejorar la calidad global de la asistencia médica a los pacientes diagnosticados de EC. De hecho, existen pocos estudios de calidad que nos permitan establecer reglas de seguimiento basadas en evidencia³¹.

Mientras que la detección los AATGT tiene un papel bien establecido en el diagnóstico de la EC, el valor de estos anticuerpos en el seguimiento a largo plazo es más controvertido⁹. Por este motivo, quisimos evaluar si la determinación de los AATGT al año de iniciada la DSG es un buen predictor de adherencia a la dieta. Para ello, evaluamos si existía una correlación entre la negativización de los AATGT y el cumplimiento de la DSG. Asimismo, evaluamos también la correlación entre la negativización de estos anticuerpos y la mejoría analítica, la mejoría histológica y la mejoría clínica al año de DSG.

Los datos publicados sobre la utilidad de la serología en el seguimiento de la DSG son variables¹⁷. Mientras que algunos estudios no han demostrado que la evolución de la serología sea un marcador fiable de la adhesión estricta a la DSG, otros han sugerido que la normalización de la serología puede ser útil para confirmar la adherencia a la dieta. En nuestro estudio, en el grupo de pacientes con una adherencia estricta a la DSG se observó una negativización de los AATGT al año de DSG del 70%. Estos resultados sugieren que la determinación de anticuerpos durante la DSG puede ser una herramienta útil para distinguir entre pacientes con un adecuado o inadecuado cumplimiento de la DSG.

Al correlacionar la evolución serológica y analítica al año de DSG, se observó que la mejoría de los distintos parámetros analíticos alterados al diagnóstico (anemia, ferropenia, déficit de B12 y déficit de ácido fólico) fue similar en ambos grupos, pacientes con y sin negativización de los AATGT al año de DSG. Respecto a otros estudios publicados, obtenemos los mismos resultados en relación a la falta de asociación entre la mejoría del déficit de B12 y ácido fólico y la presencia o ausencia de seroconversión de los AATGT al año de DSG⁹. Concluimos, por tanto, que la determinación de los AATGT durante la DSG carece de valor como herramienta para predecir la normalización de las alteraciones analíticas secundarias a la enfermedad.

La negativización de los ATTGT con la DSG no implica necesariamente la recuperación histológica de la mucosa intestinal, sobre todo en adultos⁵². Distintos estudios han mostrado porcentajes variables, entre el 40-80%, de seroconversión al año de la DSG en pacientes con persistencia de atrofia en las biopsias duodenales. En nuestro estudio, aunque no disponíamos de biopsias de control al año de DSG en todos los pacientes, el 88% de aquéllos con negativización de los AATGT presentó respuesta histológica en las biopsias de control. En consecuencia, los marcadores serológicos como marcadores del estado de la mucosa deben ser usados con cautela ya que su negativización tras la DSG no siempre es sinónimo de curación mucosa.

Por último, la mejoría de síntomas junto con la curación mucosa es uno de los objetivos principales a alcanzar en los pacientes con EC. Al establecer si la determinación de la serología al año de DSG es un buen marcador de mejoría clínica, en nuestro estudio esta última fue superior en aquéllos pacientes que presentaron seroconversión al año de DSG (64%) frente al grupo en que los anticuerpos persistían positivos (36%).

La falta de adherencia a la DSG implica un mayor riesgo de complicaciones y un aumento de la mortalidad en relación con la enfermedad⁵³. La EC se considera un factor de riesgo para el desarrollo de neoplasias, específicamente de linfoma intestinal de células T⁴⁴. La evidencia sugiere que este riesgo aumentado de neoplasias y de mortalidad se reduce con una correcta adherencia a la DSG⁴⁵⁻⁴⁷. En nuestro estudio, como complicaciones derivadas de la enfermedad, 1 (0,5%) paciente presentó linfoma no hodking tipo MALT con afectación exclusiva intestinal, falleciendo debido a complicaciones derivadas de este diagnóstico, dos pacientes (1%) presentaron EC refractaria tipo I y 1 paciente (0,5%) sufrió una yeyunitis ulcerativa.

VI. CONCLUSIONES

- La EC en la población adulta tiene un espectro de manifestaciones clínicas muy amplio (desde formas oligosintomáticas hasta formas clásicas con síntomas de malabsorción intestinal).
- La EC en la población adulta tiene unas manifestaciones clínicas, un patrón serológico y unas lesiones histológicas intestinales atenuadas.
- En el adulto, la enteritis linfocitaria sin atrofia constituye un hallazgo frecuente en las biopsias intestinales.
- No obstante, los pacientes con EC con formas leves de enteropatía (sin atrofia) cursan con los mismos síntomas al diagnóstico que los pacientes con atrofia intestinal.
- Un estudio serológico negativo no permite descartar con seguridad el diagnóstico de EC.
- La instauración de una DSG se sigue de una mejoría clínica, serológica, histológica y analítica al año en la mayoría de los pacientes con EC.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
2. Tack G, Verbeek W, Schreurs M, Mulder CJ. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7: 204-13.
3. Armstrong MJ, Hegade VS, Robins G. Advances in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012; 28: 000-000.
4. Freeman HJ. Pearls and pitfalls in the diagnosis of adult celiac disease. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 273-280.
5. Fernández A, González L, de-la-Fuente J. Enfermedad celíaca: formas de presentación en el adulto. *Rev Esp Enferm Dig*. 2010; 102: 466-471.
6. AJ Lucendo, Á García-Manzanares, Á Arias, D Fuentes, N Álvarez, I Pérez et al. Coeliac Disease en the 21st Century: No Longer “Kids’ Stuff”. *Gastroenterology Research* 2011; 4: 268-276.
7. Freeman HJ, Chopra A, Clandinin MT, Thomson AB. Recent advances in celiac disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2259-2272.
8. Rosinach M, Esteve M, González C, Temiño R, Mariné M, Monzón H et al. Lymphocytic duodenosis: Aetiology and long-term response to specific treatment. *Digestive and Liver Disease* 2012; 44 :643–648.
9. Dipper CR, Maitra S, Thomas R, Lamb CA, McLean-Tooke AP, Ward R et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies in the follow-up of adult coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 236-244.

10. Evans KE, Sanders DS. Celiac disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41: 639–650.
11. Cranney A, Zarkadas M, Graham ID, Butzner JD, Rashid M, Warren R et al. The Canadian Celiac Health Survey. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1087–95.
12. Cosnes J, Cellier C, Viola S, Colombel JF, Michaud L, Sarles J et al. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 753-758.
13. Fernández-Bañares F, Alsina M, Modolell I, Andújar X, Piqueras M, García-Puig R et al. Are positive serum-IgA-tissue-transglutaminase antibodies enough to diagnose coeliac disease without a small bowel biopsy? Post-test probability of coeliac disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2012; 6: 861–866.
14. Herman ML, Rubio-Tapia A, Lahr BD, Larson JJ, Van Dyke CT, Murray JA. Patients with celiac disease are not followed up adequately. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 893-899.
15. Mooney PD, Evans KE, Singh S, Sanders DS. Treatment failure in coeliac disease: a practical guide to investigation and treatment of non-responsive and refractory coeliac disease. *J Gastrointestin Liver Dis* 2012; 21: 197-203.
16. Arranz E, Garrote JA. Enfermedad celíaca. Introducción al conocimiento actual de la enfermedad celíaca. Segunda edición. Madrid: ERGON; 2011. Sección V, Capítulo 14. Pág. 201-217.

17. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014; 63: 1210–1228.
18. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med* 2010; 42: 587–95.
19. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, Murray JA, Everhart JE. The prevalence of celiac disease in the United States. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1538–44.
20. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago A et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 286–92.
21. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 656-76.
22. Esteve M, Rosinach M, Fernández-Bañares F, Farré C, Salas A, Alsina M et al. Spectrum of gluten-sensitive enteropathy in first degree relatives of patents with coeliac disease: clinical relevance of lymphocytic enteritis. *Gut* 2006; 55: 1739–45.
23. Leon F. Flow cytometry of intestinal intraepithelial lymphocytes in celiac disease. *J Immunol Methods* 2011; 363: 177-86.
24. Vivas S, Ruiz de Morales JM, Fernández M, Hernando M, Herrero B, Casqueiro J et al. Age-Related clinical, serological, and histopathological features of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2360-5.

25. Patel D, Kalkat P, Baisch D, Zipser R. Celiac disease in the elderly. *Gerontology* 2005; 51: 213-4.
26. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007; 109: 412-21.
27. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Meta-analysis: Coeliac disease and hipertransaminasemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 33-40.
28. Bai JC, González D, Mautalen C, Mazure R, Pedreira S, Vázquez H et al. Long-term effect of gluten restriction on bone mineral density of patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 157–64.
29. Sánchez MI, Mohaidle A, Baistrocchi A, Matoso D, Vázquez H, González A et al. Risk of fracture in celiac disease: gender, dietary compliance, or both? *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3035 – 42.
30. Fry L, Seah PP, Harper PG, Hoffbrand AV, McMinn RM. The small intestine in dermatitis herpetiformis. *J Clin Pathol* 1974; 27: 817–24.
31. Farré C. Utilidad de la serología en el cribado, diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad celíaca. En Rodrigo L y Peña AS, editores. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca*. Barcelona, España: OmniaScience; 2013. p. 151-170.
32. Rostami K, Kerckhaert JP, Tiemessen R, Meijer JW, Mulder CJ. The relationship between anti-endomisium antibodies and villous atrophy in celiac disease using both monkey and human substrate. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 439-42.

33. Abrams JA, Brar P, Diamond B, Rotterdam H, Green PH. Utility in clinical practice of immunoglobulin a anti-tissue transglutaminase antibody for the diagnosis of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 726-30.
34. Wahab PJ, Meijer J, Mulder J. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol* 2002; 118: 459-63.
35. Dickey W, Hughes DF, McMillan SA. Disappearance of endomysial antibodies in treated celiac disease does not indicate histological recovery. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 712-4.
36. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, Lahr BD, Wu TT, Murray JA. Mucosal recovery and mortality in adults with coeliac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1412-20.
37. Montoro M, Domínguez Cajal M. Enfermedad celíaca en el adulto. En Rodrigo L y Pena AS, editores. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca*. Barcelona, España: OmniaScience; 2013. p. 233-284.
38. Fernández-Jiménez N, Plaza-Izurieta L, Bilbao JR. La Enfermedad Celiaca: Marcadores genéticos. En Rodrigo L y Pena AS, editores. *Enfermedad celiaca y sensibilidad al gluten no celiaca*. Barcelona, España: OmniaScience; 2013. p. 103-121.
39. Fernández Bañares F, Mariné M, Rosinach M, Carrasco A, Esteve M. Enfermedad celiaca tipo Marsh 1: Diagnóstico y respuesta. En Rodrigo L y Pena AS, editores. *Enfermedad celiaca y sensibilidad al gluten no celiaca*. Barcelona, España: OmniaScience; 2013. p. 285-298.

40. Casella S, Zanini B, Lanzarotto F, Villanacci V, Ricci C, Lanzini A. Celiac disease in elderly adults: clinical, serological, and histological characteristics and the effect of a gluten-free diet. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 1064-9.
41. Rashtak S, Ettore MW, Homburger HA, Murray JA. Comparative usefulness of deamidated gliadin antibodies in the diagnosis of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 426-32.
42. Zanini B, Lanzarotto F, Mora A, Bertolazzi S, Turini D, Cesana B et al. Five year time course of celiac disease serology during gluten free diet: results of a community based “CD-Watch” program. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 865-70.
43. Kaukinen K, Partanen J, Mäki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 695-9.
44. Ludvigsson JF. Mortality and malignancy in celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012; 22: 705-22.
45. West J, Logan RF, Smith CJ, Hubbard RB, Card TR. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. *BMJ* 2004; 329: 716-9.
46. Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekström K, Ekbom A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1428-35.
47. Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, Brusco G, Ciacci C, Cottone M et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet* 2001; 358: 356-61.

48. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med. Care* 2004; 42: 200-9.
49. Herman ML, Rubio-Tapia A, Lahr BD, Larson JJ, Van Dyke CT, Murray JA. Patients with celiac disease are not followed up adequately. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 893-899.
50. Hall NJ, Rubin G, Charnock A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol. Ther* 2009; 30: 315-30.
51. Brenes-Pino F, Herrera A. La biopsia intestinal y su interpretación. Resultados preliminares en Costa Rica. En Rodrigo L y Pena AS, editores. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca*. Barcelona, España: OmniaScience; 2013. p. 203-218.
52. G. Galli, Esposito G, Lahner E, Piloizzi E, Corleto VD, Di Giulio E et al. Histological recovery and gluten-free diet adherence: a prospective 1-year follow-up study of adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 639-647.
53. Vaquero L, Arias L, Vivas S. Enfermedad celíaca refractaria. En Rodrigo L y Pena AS, editores. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca*. Barcelona, España: OmniaScience; 2013. p. 361-375.